VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG TRIFLUORMETHYL-SUBSTITUIERTER KETONE

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Reimer Thoms
aus Lübeck

Göttingen 1974

VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG TRIFLUORMETHYL-SUBSTITUIERTER KETONE

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Reimer Thoms
aus Lübeck

Göttingen 1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

D 7

Referent : Prof. Dr. U. Schöllkopf

Korreferent : Prof. Dr. W. Lüttke

Tag der mündlichen Prüfung : 1. November 1974

Meine lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534922_0021

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf im Institut für Organische Chemie der Universität Göttingen durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer möchte ich für die Themenstellung sowie für die zahlreichen Anregungen danken.

Inhaltsübersicht

Theoretischer Teil

A Einleitung und Problemstellung 1

B Versuche mit 2,2,2-Trifluor-diazoäthan 8

1) Pharmakologischer Aspekt 8

2) Darstellung von 2,2,2-Trifluor-diazoäthan 10

3) Metallierung und Umsetzung mit Carbonyl-verbindungen 12

a) Allgemeines 12

b) Metallierung von 2,2,2-Trifluor-diazo-äthan 13

c) Abfangversuche mit Trimethylchlorsilan 14

d) Addition an Carbonylverbindungen 16

e) Ersatz von Butyllithium durch Lithium-diisopropylamid 17

f) Charakterisierung der α-Diazo-ß-hydroxy-alkane 18

g) Umsetzung mit Steroid-Ketonen 21

h) Weitere Darstellungsmöglichkeit von α-Diazo-ß-hydroxy-carbonyl-Verbindungen 23

4) Homologisierung der α-Diazo-ß-hydroxy-cycloalkane 24

a) Allgemeines 24

b) Säurekatalysierte Umlagerung 27

c) Charakterisierung der Umlagerungs-produkte 28

d) Thermische Umlagerung 31

e) Weitere Abwandlungsmöglichkeit von α-Diazo-ß-hydroxy-carbonyl-Verbindungen 32

C Versuche mit 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid 33

1) Allgemeines

2) Darstellung von 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid 35

3) Metallierung und Umsetzung mit Carbonyl-verbindungen 38

D Zusammenfassung 40

Experimenteller Teil

A Allgemeines 41

B Versuche mit 2,2,2-Trifluor-diazoäthan 44

1) Reaktionen von Lithium-2,2,2-trifluor-diazoäthan 44

a) Umsetzung mit Trimethylchlorsilan und n-Butyllithium 44

b) Umsetzung mit Trimethylchlorsilan und Lithium-diisopropylamid 45

c) Umsetzung von Lithium-2,2,2-trifluor-diazoäthan mit Carbonylverbindungen 46

Allgemeine Arbeitsvorschrift 46

2-Diazo-3,3,3-trifluor-1-phenyl-1-propanol 47

1-(1-Diazo-2,2,2-trifluoräthyl)-1-cyclopentanol 47

1-(1-Diazo-2,2,2-trifluoräthyl)-1-cyclohexanol 48

1-(1-Diazo-2,2,2-trifluoräthyl)-1-cycloheptanol 48

d) Umsetzung von Lithium-2,2,2-trifluor-diazoäthan mit Östron-monomethyläther 49

2) Homologisierung der α-Diazo-ß-hydroxy-cycloalkane 50

a) Säurekatalysierte Zersetzung der α-Diazo-ß-hydroxy-cycloalkane 50

Allgemeine Arbeitsvorschrift 50

2-Phenyl-3, 3, 3-trifluor-propanal und 2, 2, 2-Trifluoräthyl-phenyl-keton 50

2-Trifluormethyl-cyclohexanon 51

2-Trifluormethyl-cycloheptanon 51

Säurekatalysierte Zersetzung von 1-(1-Diazo-2, 2, 2-trifluoräthyl)-1-cycloheptanol 52

b) Thermische Zersetzung von 1-(1-Diazo-2, 2, 2-trifluoräthyl)-1-cyclohexanol 52

C Versuche mit 2, 2, 2-Trifluoräthyl-isocyanid 53

1) 2, 2, 2-Trifluoräthyl-isocyanid 53

2) Umsetzung mit Carbonylverbindungen 54

a) Umsetzung mit n-Butyllithium und Cyclohexanon 54

b) Umsetzung mit n-Butyllithium und Benzaldehyd 54

c) Umsetzung mit Lithium-diisopropyl-amid und Benzaldehyd 55

d) Umsetzung mit Triäthylamin und Benzaldehyd 56

THEORETISCHER TEIL

A Einleitung und Problemstellung

Seit der Endeckung des Diazoessigesters durch Curtius im Jahre 1883 [1,2] hat das Gebiet der Diazochemie zunehmend Interesse gefunden. Vor allem metallsubstituierte Diazoverbindungen [3] werden in jüngster Zeit recht intensiv bearbeitet.

Der erste Vertreter dieser Klasse, Quecksilber-bis-diazoessigsäure-äthylester (1), wurde 1895 von Buchner [4] aus Quecksilberoxid und Diazoessigsäure-äthylester dargestellt.

$$HgO + 2\ H\text{-}\underset{\underset{N_2}{\|}}{C}\text{-}CO_2C_2H_5 \xrightarrow[-H_2O]{} Hg(\underset{\underset{N_2}{\|}}{C}\text{-}CO_2C_2H_5)_2$$

1

[1]

---

1) Th. Curtius, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 2230 (1883).

2) R. Huisgen, Angew. Chem. 67, 439 (1955);
H. Zollinger, Azo and Diazo Chemistry, S. 68 ff., Interscience Publishers Inc., New York 1961;
B. Eistert, M. Regitz, G. Heck und H. Schwall, in Houben-Weyl-Müller, Methoden der Organischen Chemie 4. Aufl., Bd. X/4, S. 473 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968;
M. Regitz, Synthesis 1972, 351.

3) M. F. Lappert und J. S. Poland, Advan. Organometal. Chem. 9, 397 (1970).

4) E. Buchner, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 215 (1895).

1933 synthetisierten E. Müller und Mitarbeiter [5] das hochexplosive Natriumdiazomethan (2) durch Umsetzung von Triphenylmethyl-Natrium und Diazomethan.

$$(C_6H_5)_3C\text{-}Na + CH_2N_2 \longrightarrow Na\text{-}\underset{\underset{N_2}{\|}}{C}\text{-}H + (C_6H_5)_3CH$$

2

[2]

Auf der Suche nach einem weniger explosiven Metalldiazomethan wandten sich E. Müller und Mitarbeiter 1954 dem Lithiumdiazomethan (3) [6] zu, indem sie Diazomethan mit Methyl- oder Phenyl-Lithium umsetzten :

$$CH_2N_2 + R\text{-}Li \longrightarrow Li\text{-}\underset{\underset{N_2}{\|}}{C}\text{-}H + R\text{-}H$$

3

[3]

$$R = CH_3 , C_6H_5$$

Lange Zeit war 3 die einzige beschriebene Lithiumdiazo-

---

5) E. Müller und H. Disselhoff, Naturwissenschaften 21, 661 (1933); Liebigs Ann. Chem. 512, 250 (1934).

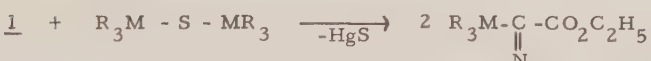
6) E. Müller und D. Ludsteck, Chem. Ber. 87, 1887 (1954); E. Müller und W. Rundel, Chem. Ber. 88, 917 (1955).

verbindung, die nach neueren Untersuchungen [7] hauptsächlich in der tautomeren Form als N-Lithium - isocyanamin (4) reagiert.

4 [4]

Einen neuen Zugang zu metallierten Diazoverbindungen fanden Schöllkopf und Rieber [8]

Sie setzten Quecksilber-bis-diazoessigsäure-äthylester (1) mit Organometallsulfiden um zu 5.



M = Si, Sn R = CH_3, C_6H_5 5 [5]

---

7) E. Müller, R. Bentler und B. Zeeh, Liebigs Ann. Chem. 719, 72 (1968); Chem. Ber. 102, 2636 (1969).

8) U. Schöllkopf und N. Rieber, Angew. Chem. 79, 906 (1967); U. Schöllkopf, D. Hoppe, N. Rieber und V. Jacobi, Liebigs Ann. Chem. 730, 1 (1969); J. Lorberth, J. Organomet. Chem. 15, 251 (1968).

Die entsprechenden Diazoalkane (6) und (7) erhielten Lappert und Lorberth [9] durch Umsetzung mit 3 .

$$3 + (CH_3)_3\,SiCl \longrightarrow (CH_3)_2\,SiCH\!=\!N_2 + LiCl$$

6

[6]

$$3 + 2\,(CH_3)_3\,SnCl \longrightarrow [(CH_3)_3Sn]_2\,C\!=\!N_2 + LiCl$$

7

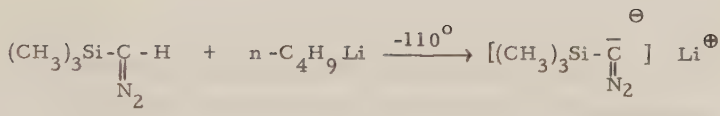
[7]

Zur Darstellung von Bis-trimethylsilyl-diazomethan (8) benutzte Seyfert [10] Lithium-trimethylsilyl-diazomethan (9), das bei -110° aus Trimethylsilyl-diazomethan (6) und n-Butyl-lithium (10) gewonnen wurde.

---

9) M. F. Lappert und J. Lorberth, Chem. Commun. 1967, 836 ; M. F. Lappert und J. S. Poland, ibid. 1969 , 156 ; D. Seyferth, A. W. Dow, H. Menzel und Th. C. Flood, J. Amer. Chem. Soc. 90, 1080 (1968) ; J. Organomet. Chem. 44 , 279 (1972) .

10) D. Seyferth und Th. C. Flood, J. Organomet. Chem. 29, C 25 (1971) .



6 10 9

[8]

8

[9]

In jüngster Zeit sind auch Quecksilber-diazoketone (11) und (12)

11 12

[10]

R = CH_3, C_2H_5 R' = CH_3, C_6H_5

von Lorberth und Mitarbeitern [11] hergestellt worden.

Echte C-Lithium-diazoalkane, nämlich Lithium-diazoessigsäureäthylester [12] und das bereits erwähnte Lithium-trimethylsilyl-diazomethan (9) [13], sind erst seit 1970 bekannt.

---

11) J. Lorberth, F. Schmock und G. Lange, J. Organomet. Chem. 54, 23 (1973).

12) U. Schöllkopf und H. Frasnelli, Angew. Chem. 82, 291 (1970).

13) M. F. Lappert, J. Lorberth und J. S. Poland, J. Chem. Soc. (A) 2954 (1970).

C-Lithium-diazoverbindungen sind deshalb von präparativem Interesse, da das Lithium-Atom vielfältig durch andere Substituenten ersetzt werden kann [14].

Versuche, Lithium-diazoäthan darzustellen, sind bislang fehlgeschlagen [15]. Ersetzt man jedoch im Diazoäthan die ß-Wasserstoffatome durch Fluoratome, so sollte deren starker -I-Effekt eine acidifizierende Wirkung auf das α-Wasserstoffatom ausüben, durch die eine Metallierung ermöglicht werden sollte. Durch die stark polarisierte Kohlenstoff-Lithium-Bindung [16] sollte die Reaktivität gegenüber Elektrophilen vergrößert werden.

Da Fluor jedoch eine relativ gute Abgangsgruppe ist, besteht die Möglichkeit, daß nach der Metallierung spontan ß-Eliminierung von Lithiumfluorid eintritt.

$$F_3C-\underset{\underset{N_2}{\|}}{C}-Li \xrightarrow[-LiF]{} F_2C=C=N_2 \xrightarrow[-N_2]{} F_2C=C:$$

20 [11]

---

14) U. Schöllkopf in Houben-Weyl-Müller, Methoden der Organischen Chemie, Bd, XIII/1, S. 93 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970.

15) E. Müller und W. Rundel, Chem. Ber. 89, 1065 (1956).

16) H. F. Ebel, Tetrahedron 21, 699 (1965); ibid. 24, 459 (1968);
G. E. Coates, Organometallic Compounds, 3. Aufl. Bd. 1, S. 1 ff., Methuen und Co., Ltd., London 1967.

Das so metallierte 2,2,2-Trifluor-diazoäthan sollte nach Addition an eine Carbonylverbindung und anschließender Protonierung eine der Tiffeneau-Reaktion analoge Wagner-Meerwein-Umlagerung eingehen. Auf diese Art könnte die Synthese von α-trifluormethyl-substituierten ringerweiterten Ketonen ermöglicht werden.

Dieses präparative Ziel sollte sich auch mit metalliertem 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid erreichen lassen. Mit diesem Thema befaßt sich der zweite Teil der vorliegenden Arbeit.

B Versuche mit 2,2,2-Trifluor-diazoäthan

1. Pharmakologischer Aspekt

Die Trifluormethylgruppe ist auch unter pharmakologischen Gesichtspunkten von Interesse [17].

Da der Radius des Fluoratoms dem des Wasserstoffatoms sehr ähnlich ist, unterscheidet sich Fluor vom Wasserstoff weniger als die übrigen Halogene. Daraus erklärt sich die Tatsache, daß normale Metabolite leicht durch fluorsubstituierte Antimetabolite verdrängt werden können.

Die vielfach in Pharmaka eingeführte CF_3-Gruppe übt einen starken negativ induktiven Effekt [18] aus.

---

17) A. Korolkovas, Grundlagen der molekularen Pharmakologie, S. 65 ff, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

18) E. S. Gould, Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie, 2. Aufl., S. 240 ff., Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1969.

19) J. D. Roberts, R. L. Webb und E. A. McElhill, J. Amer. Chem. Soc. 72, 408 (1950).

Die besonderen elektronischen Eigenschaften der C-F-Bindung zeigen sich auch in ihrem biochemischen Verhalten. In erster Linie ist hier die große Stabilität gegenüber Stoffwechselprozessen zu nennen.

Wegen des geringen Raumbedarfs des Fluoratoms wird die Wechselwirkung eines fluorierten Pharmakons mit dem zellulären Rezeptor kaum behindert. So gibt es einige biochemische Systeme, die an Stelle von Essigsäure auch Fluoressigsäure verwenden können [20].

Die Einführung von Fluor in Arzneimittelmoleküle erschien somit wegen der Stabilität der C-F-Bindung, des kleinen Atomvolumens und der ausgeprägt elektronegativen Eigenschaften [21] besonders günstig.

Wegen dieser besonderen Eigenschaften gewinnen fluorierte Pharmaka in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung.

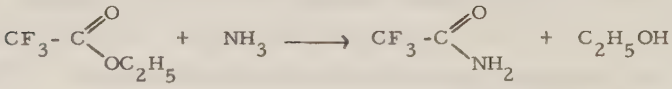
---

20) P. Goldman, Science 164, 1123 (1969).

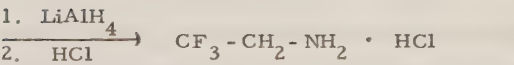
21) F. A. Cotton, G. Wilkinson, Anorganische Chemie 2. Aufl. S. 93 f., Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße 1968.

2. Darstellung von 2,2,2-Trifluor-diazoäthan

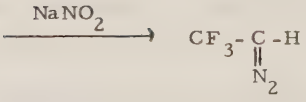
Zur Darstellung von 2,2,2-Trifluor-diazoäthan (16) geht man von Trifluor-essigsäure-äthylester (13) aus, den man mit Ammoniak zum Trifluoracetamid (14) umsetzt [22]. Dieses wird mit Lithium-aluminium-hydrid zum Amin (15) reduziert [23], welches anschließend zur Diazoverbindung (16) diazotiert wird [24].



13 14 [12]



14 15 [13]



15 16 [14]

---

22) H. Gilman und R. G. Jones, J. Amer. Chem. Soc. 65, 1458 (1943).

23) R. Fields und R. N. Haszeldine, J. Chem. Soc. 1964, 1885.
Seit kurzem ist das Amin (15) bei der Firma Aldrich Chemical Co., Inc., Milwaukee, U. S. A. erhältlich.

24) Vgl. 22), sowie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. X/4, S. 518, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

Unter Normalbedingungen ist 2,2,2-Trifluor-diazoäthan (16) gasförmig (Kp_{752} = 13-13,5° C). Daher wird es im allgemeinen nur in Lösung gehandhabt.

Dadurch ergeben sich gewisse Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Ausbeute. In der Literatur werden verschiedene Verfahren angegeben, nach denen man Diazoverbindungen gasvolumetrisch [25], acidimetrisch [26] oder jodometrisch [27] bestimmen kann.

Diese Methoden eignen sich aber im allgemeinen nicht zur Bestimmung leichtflüchtiger Diazoverbindungen, da man z. B. bei der gasvolumetrischen Bestimmung genau eingewogene Mengen Diazoverbindung vorlegen muß. Außerdem ist 2,2,2-Trifluor-diazoäthan wesentlich stabiler gegenüber den gebräuchlichen organischen Säuren als beispielsweise Diazomethan. Diese Methoden ergeben deswegen im vorliegenden Fall keine übereinstimmenden Werte. Als geeignet erweist sich dagegen ein Verfahren, bei dem die Diazoverbindung (16) im Wasserstrahlvakuum vom Lösungsmittel abdestilliert und in einem zuvor gewogenen Kolben bei -80° C aufgefangen wird.

---

25) Th. Curtius, J. Prakt. Chem. [2] 38, 417 (1888).

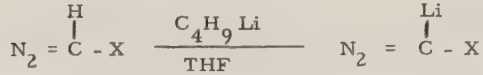
26) E. K. Marshall jr. und S. F. Acree, Chem. Ber. 43, 2323 (1910).

27) Th. Curtius, J. Prakt. Chem. [2] 38, 422 (1888). H. v. Pechmann, Chem. Ber. 27, 1888 (1894).

3. Metallierung und Umsetzung mit Carbonylverbindungen

a) Allgemeines

Die Metallierung von Diazoverbindungen wird durch Gruppen mit -I- bzw. -M-Effekt — wie z. B. die Estercarbonyl-Gruppe [12, 28] — erleichtert.



$$N_2 = \overset{H}{\underset{|}{C}} - X \xrightarrow[THF]{C_4H_9Li} N_2 = \overset{Li}{\underset{|}{C}} - X$$

$$X = CO_2C_2H_5$$

[15]

In der Zwischenzeit ist die Metallierbarkeit bei zahlreichen Verbindungen mit ähnlich acidifizierenden Gruppen gemäß [15] beobachtet worden :

---

28) R. Meyer , Diplomarbeit, Universität Göttingen 1972 .

$X = COR$ [29, 31]; $X = Si(CH_3)_3$ [13, 30];

$X = PO(OC_2H_5)_2$ [32].

b) Metallierung von 2,2,2-Trifluor-diazoäthan (16)

Da der Wasserstoff-Lithium-Austausch an verschiedenen Substanzen erfolgreich untersucht worden war, sollte sich auch 2,2,2-Trifluor-diazoäthan (16) metallieren lassen. Um das zu prüfen, wurde der Versuch unternommen, 16 analog zur Darstellung von Lithium-diazoessigsäure-äthylester [12] gemäß [16] zu metallieren. Diese Experimente führten allerdings sowohl bei -60°C als auch bei -110° C zu keinem positivem Ergebnis.

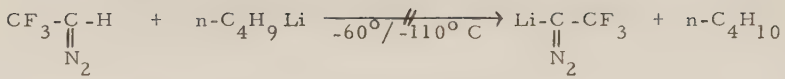
---

29) H. Beckhaus, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1973.

30) H.-U. Scholz, Dissertation, Universität Göttingen 1972.

31) B. Banhidai, Dissertation, Universität Göttingen 1972.

32) F. Hofmann, Dissertation, Universität Göttingen 1973.



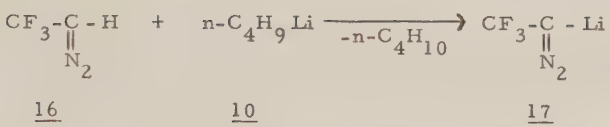
16 10 17 [16]

Wie aus dem Fehlen einer Diazobande im IR-Spektrum zu ersehen ist, trat unter diesen Bedingungen spontan Stickstoffentbindung ein. Diese Schwierigkeit kann man umgehen, indem man 17 , wie es mit Erfolg beim Diazoessigsäure-äthylester durchgeführt wurde [28], "in situ" erzeugt.

c) Abfangversuche mit Trimethylchlorsilan

Um feststellen zu können, ob Verbindungen überhaupt metalliert werden, haben sich Abfangreaktionen als sehr geeignet erwiesen. Ein bewährtes Abfangreagens ist das Trimethylchlorsilan.

Um zu prüfen, ob sich Lithium-2,2,2-trifluor-diazoäthan (17) mit Trimethylchlorsilan (19) gemäß [17] abfangen läßt, wurden verschiedene Versuche unternommen.



16 10 17

19 18

[17]

So tropfte man bei -60° C zu 16 in Äther/Tetrahydrofuran (THF) die äquimolare Menge n-Butyllithium und ließ anschließend in kurzer Zeit die äquimolare Menge Trimethylchlorsilan (19) zufließen.

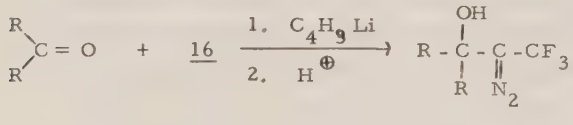
In einem weiteren Versuch tropfte man bei -60°C zu äquimolaren Mengen 16 und 19 in Äther/THF die äquimolare Menge n-Butyllithium.

In einem dritten Versuch wurde dann Lithium-diisopropylamid als Metallierungsmittel verwendet.

Bei all diesen Experimenten konnte allerdings das 1-Trimethylsilyl-2,2,2-trifluor-diazoäthan (18) nach der Aufarbeitung nicht isoliert werden, wie das Fehlen der Diazo-Absorptionsbande im IR-Spektrum zeigte.

d) Addition an Carbonylverbindungen

Beim "in situ" -Verfahren legt man äquimolare Mengen von 16 und Carbonylverbindung (21) gemäß [18] in Äther/THF vor und tropft bei -60° C die äquimolare Menge Butyllithium in n-Pentan zu. Dabei addiert sich die lithiumorganische Verbindung nicht an die Carbonylverbindung (21) [33], sondern es erfolgt Addition der Diazoverbindung (16) an 21 .



21 22

[18]

Man neutralisiert bei -60°C mit Eisessig und saugt vom ausgefallenen Lithiumacetat ab. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer isoliert man die α-Diazo-ß-hydroxy-alkane (22) als rotbraune Öle. Wie die Tabelle auf S. 19 zeigt, lassen sich sowohl Aldehyde als auch cyclische Ketone mit metalliertem 2,2,2-Trifluor-diazoäthan (16) umsetzen. Mehrere Versuche, die erhaltenen Produkte zu reinigen, schlugen jedoch fehl. So konnten sie weder durch Destillation noch durch Säulenchromatographie oder Schütteln mit Aktivkohle von nicht umgesetzten Ausgangsverbindungen

---

33) T. Eicher in S. Patai, The Chemistry of the Carbonyl Group, S. 622 ff., Interscience Publishers, New York 1966.

abgetrennt werden. Das Ausmaß der Verunreinigung durch die eingesetzte Carbonyl-Verbindung wurde an der Intensität der Carbonyl-Bande im IR-Spektrum abgeschätzt.

e) Ersatz von Butyllithium durch Lithium-diisopropylamid

Neben Butyllithium sollte auch Lithium-diisopropylamid in der Lage sein, 2,2,2-Trifluor-diazoäthan (16) zu metallieren [34] und so eine nucleophile Addition an Carbonylverbindungen ermöglichen. Normalerweise sind Lithium-amide zwar schwächere Basen, dafür metallieren sie jedoch schneller. Deshalb sind sie besonders geeignet zur Darstellung kurzlebiger und rasch irreversibel zerfallener Zwischenstufen. Die erhöhte Metallierungsfreudigkeit ist wahrscheinlich auf das Vorhandensein eines freien Dubletts am Lithium-tragenden Stickstoff zurückzuführen, durch das gemäß [19] die Ausbildung eines energetisch günstigen Mehrzentren-Übergangszustandes ermöglicht wird

[19]

---

[34] Vgl. 14) S. 98 f.

Der quantitative Ersatz von Wasserstoff durch Lithium mit Hilfe von Lithium-amiden erfolgt allerdings nur dann, wenn die CH-Acidität der organischen Verbindung erheblich größer ist als die des Amins ($pK_a < \sim 30$) [35].

Versuche, durch Einsatz von Lithium-diisopropyl-amid die Ausbeute bei der Addition von 16 an Carbonylverbindungen (21) zu steigern, führten jedoch zu keinem Erfolg.

f) Charakterisierung der α-Diazo-ß-hydroxy-alkane

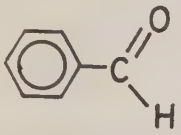
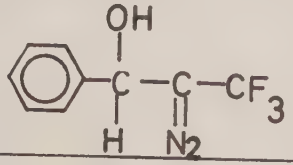
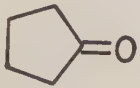
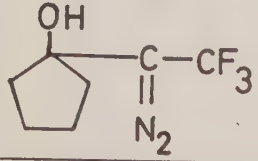
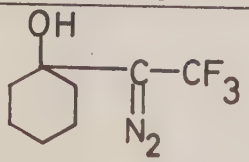
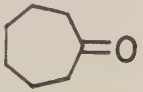
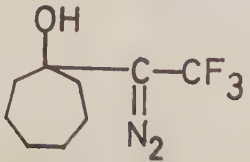
Die Identifizierung der α-Diazo-ß-hydroxy-alkane (22) erfolgt durch ihre IR- und NMR-Spektren. Im IR-Spektrum zeigen sie alle die Absorptionsbanden der Diazogruppe im Bereich von 2100 - 2110 cm^{-1}, während die N_2-Schwingung von 2,2,2-Trifluor-diazo-äthan (16) bei 2130 cm^{-1} liegt. Die Absorptionsbande der OH-Gruppe findet man im Bereich von 3400-3500 cm^{-1}, während die C-F-Schwingung im Bereich von 1000-1400 cm^{-1} starke Absorptionsbanden zeigt [36].

---

35) H. F. Ebel, Die Acidität der CH-Säuren, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969.

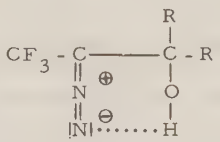
36) P. M. Treichel und F. G. Stone, Advanc. Organometal. Chem. 1, 143 (1964).

Darstellung der α-Diazo-ß-hydroxy-alkane (22)

	Carbonyl-komponente	dargestellte Verbindung	Benennung	Aus-beute %	N_2 cm^{-1}	OH cm^{-1}
a			2-Diazo-3, 3, 3-trifluor - 1-phenyl - 1 - propanol	50	2100	3400
b			1-(1-Diazo-2, 2, 2-trifluor=äthyl) - 1 - cyclopentanol	~60	2110	3400
c			1-(1-Diazo-2, 2, 2-trifluor=äthyl) - 1 - cyclohexanol	60	2100	3420
d			1-(1-Diazo-2, 2, 2-trifluor=äthyl)- 1 - cycloheptanol	50	2110	3450

Eine ähnliche bathochrome Verschiebung der Diazobande ist bei alkylsubstituierten Diazo-carbonylverbindungen von Fahr [37] und Yates und Mitarbeitern [38] beobachtet und auf eine Abschwächung des Dreifachbindungscharakters der N-N-Bindung durch Einführung von Alkyl-Substituenten zurückgeführt worden.

Im vorliegenden Fall könnte aber auch eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Diazo- und der Hydroxylgruppe gemäß [20] zu der Frequenzverschiebung mit beitragen.



[20]

Die Existenz einer solchen Bindung würde auch mit der recht breiten und intensiven OH-Absorptionsbande gut im Einklang stehen.

Die NMR-Spektren der α-Diazo-ß-hydroxy-alkane (22) sind wenig informativ. Neben den Signalen der eingesetzten

---

37) E. Fahr, Liebigs Ann. Chem. 617, 11 (1958); ibid. 638, 1 (1960).

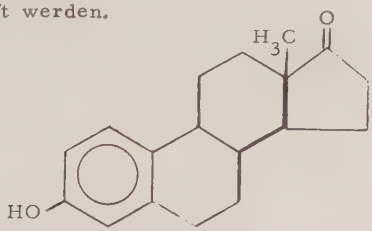
38) P. Yates, B. L. Shapiro, N. Yoda und J. Fugger, J. Amer. Chem. Soc. 79, 5756 (1956).

Ketone bzw. des Aldehyds beobachtet man das Hydroxyl-Proton im Bereich τ = 7-8 ppm, das sich beim Schütteln der Probe mit D_2O durch Austauschreaktion zu erkennen gibt.

g) Umsetzung mit Steroid-Ketonen

Da sich 2,2,2-Trifluor-diazoäthan (16) an einfache Aldehyde und Ketone addieren läßt, sollte es auch mit komplexeren Ketonen réagieren.

Ob das der Fall ist, soll am Beispiel des Östrons (23) geprüft werden.

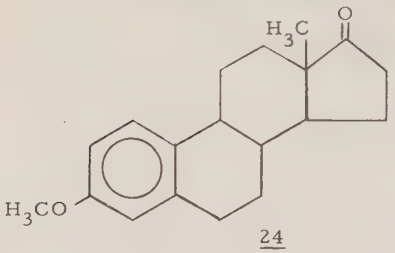


23

Dieses Steroid ist als Studienobjekt gut geeignet, da es außer einer angulären Methylgruppe in 13-Stellung als einzige funktionelle Gruppe in 3-Stellung eine phenolische Hydroxylgruppe besitzt. Diese muß vor der Umsetzung mit Lithium-2,2,2-trifluor-diazoäthan (17)

geschützt werden, da sie als die acideste funktionelle Gruppe im Reaktionsgemisch vorrangig metalliert würde. Als besonders geeignete Schutzgruppe für phenolische Hydroxylgruppen in Steroiden hat sich die Methoxygruppe [39] erwiesen, die mit Säure leicht abgespalten werden kann.

Tropft man gemäß [21] bei -60°C zu äquimolaren Mengen 2,2,2-Trifluor-diazoäthan (16) und Östron-monomethyläther (24) in Äther/THF die äquimolare Menge Butyllithium in Pentan, so findet man allerdings kein Additionsprodukt, sondern gewinnt das Ausgangsprodukt 24 in fast quantitativer Ausbeute zurück.



24

+ 16 $\xrightarrow[2.\ H^{\oplus}]{1.\ C_4H_9Li}$ //

[21]

Ein Grund dafür, daß die Reaktion nicht wunschgemäß abläuft, ist wahrscheinlich darin zu sehen, daß der Angriff auf die Carbonyl-Gruppe des Östron-monomethyläthers (24) sterisch gehindert ist. Außerdem scheint die metallierte Zwischenstufe (17) ziemlich kurzlebig

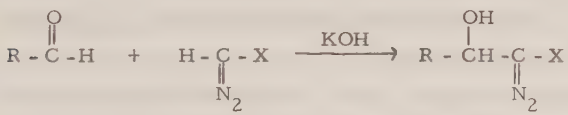
---

39) A. Butenandt, I. Stormer und W. Westphal, Z. physiol. Chem. 208, 167 (1932).

zu sein, so daß es deshalb in diesem Falle nicht zu einer Addition kommt.

h) Weitere Darstellungsmöglichkeit von α-Diazo-ß-hydroxy-carbonyl-Verbindungen

α-Diazo-ß-hydroxy-carbonyl-Verbindungen (25) sind präparativ interessante Zwischenstufen. Sie können auch durch Kondensation von relativ aciden Diazoverbindungen wie Estern oder Ketonen mit Aldehyden oder cyclischen Ketonen in äthanolischem KOH gemäß [22] in Ausbeuten von 70-90% hergestellt werden [40].



25

X = $CO_2C_2H_5$, COR

[22]

40) E. Wenkert und C. A. McPherson, J. Amer. Chem. Soc. 94, 8084 (1972).

4. Homologisierung der α-Diazo-ß-hydroxy-cycloalkane

a) Allgemeines

Ringerweiterungsreaktionen stellen ein umfangreiches Kapitel in der organischen Chemie dar [41]. In der Literatur werden hauptsächlich zwei Methoden angegeben, von denen die eine die Umsetzung von Diazomethan und seinen Alkylderivaten ist. (Diazomethan-Methode) [42].

Einen Weg, reaktionsträge Diazoverbindungen umzusetzen, fanden E. Müller und Mitarbeiter [43], indem sie Lewis-Säuren als Katalysator einsetzten.

Ein Nachteil der Diazomethan-Methode besteht jedoch darin, daß als Nebenprodukt häufig neben Epoxiden auch mehrfach ringerweiterte Produkte durch erneute Umsetzung bereits homologisierter Ketone entstehen [44].

---

41) C. D. Gutsche und D. Redmore, Carbocyclic Ring Expansion Reactions, in Advances in Alicyclic Chemistry, Suppl. 1, Academic Press, New York 1968

42) C. D. Gutsche in R. Adams, Org. Reactions Bd. 8, S. 364 ff., John Wiley + Sons, Inc., New York 1954.

43) E. Müller und M. Bauer, Liebigs Ann. Chem. 654, 92 (1962); E. Müller, H. Kessler und B. Zeeh, Fortschr. chem. Forschg. 7, 128 (1966).

44) Vgl. 41) S. 84 f.

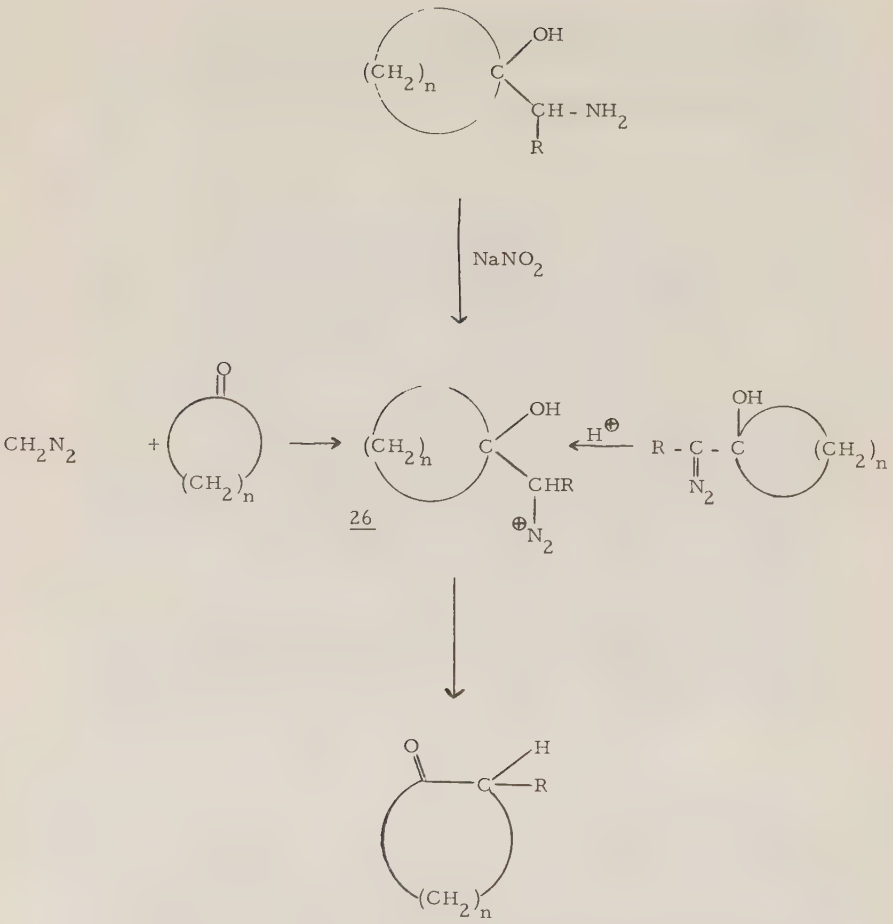
Die zweite häufig angewandte Methode ist die Tiffeneau-Demjanov-Umlagerung [45], die über 1-(1-Aminomethyl) cycloalkanole als Zwischenstufe verläuft (Desaminierungs-Methode).

Die Tiffeneau-Demjanov-Umlagerung ermöglicht die gezielte Homologisierung, doch müssen die dazu benötigten 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanole erst in mehrstufigen Synthesen aus den Cycloalkanonen aufgebaut werden.

Wesentliche Zwischenstufe dieser beiden Verfahren ist das Hydroxy-diazonium-Kation (26), daß in der ersten Methode durch Umsetzung von Diazomethan mit cyclischen Ketonen, im zweiten Verfahren durch Diazotierung von 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanolen gewonnen wird. Außerdem kann 26, wie es in der vorliegenden Arbeit gezeigt wird, auch durch Protonierung von Hydroxy-diazoverbindungen generiert werden.

---

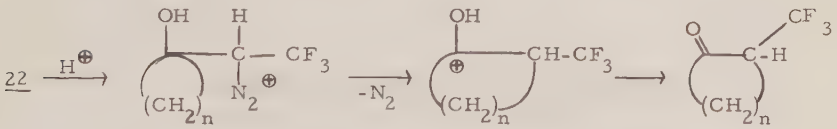
45) P. A. S. Smith und D. R. Baer in R. Adams, Org. Reactions, Bd. 11, S. 157 ff., John Wiley + Sons, Inc. New York 1960.


OH
(CH2)n
C
CH - NH2
R
NaNO2
CH2N2
+
O
(CH2)n
(CH2)n
C
OH
CHR
⊕N2
26
H⊕
R - C - C
N2
OH
(CH2)n
O
H
C
R
(CH2)n

Schema 1

b) Säurekatalysierte Umlagerung

Bei der Addition eines Protons wird die Konjugationsmöglichkeit der Diazogruppe mit dem übrigen Molekül unterbrochen, so daß das Diazoniumsalz sofort Stickstoff eliminiert. Das so entstehende Carbenium-Ion kann sich stabilisieren, indem es mit einem Nucleophil (z. B. Säureanion) oder unter Ausbildung einer Doppelbindung zum Olefin reagiert. Darüberhinaus kann es wie alle Carbenium-Ionen eine Sextettumlagerung eingehen. Steht in α-Stellung zum positiven Zentrum eine Hydroxyl-Gruppe, dann sollte eine der Tiffeneau-Reaktion analoge Wagner-Meerwein-Umlagerung gemäß [23] bevorzugt sein.



22 → 27 → 28 → 29b n = 5; c n = 6; d n = 7

[23]

Denn die Energie des daraus resultierenden Übergangszustandes wird durch die gleichzeitige Ausbildung der Carbonyl-Doppelbindung erniedrigt.

Bei der Umsetzung der cyclischen Hydroxy-diazoalkane (22) sollten demnach die um ein C-Atom erweiterten cyclischen Ketone (29) entstehen.

Da die säurekatalysierte Zersetzung von α-Diazoalkanen proportional der $H^{\oplus}$-Ionenkonzentration ist [46], verläuft die Umlagerung bei Raumtemperatur nur dann hinreichend schnell, wenn die Säurekonzentration ausreichend hoch gehalten wird. Dieses erreicht man, wenn man Chlorwasserstoff-Gas verwendet.

Leitet man in eine Lösung von 22 in Pentan bei Raumtemperatur trockenes Chlorwasserstoff-Gas ein, so sollten unter Stickstoff-Eliminierung gemäß [23] die homologisierten Ketone (29) entstehen, die in α-Stellung zur Carbonyl-Gruppe eine Trifluormethyl-Gruppe tragen.

c) Charakterisierung der Umlagerungsprodukte

Mit Hilfe von IR- und NMR-Spektren konnten die Umlagerungsprodukte (29) nachgewiesen werden (vgl. Experiment. Teil).

Die bei der säurekatalysierten Zersetzung der Verbindungen (22 b, c, d) entstandenen ringerweiterten Ketone (29 b, c, d) die durch Destillation nicht gereinigt werden

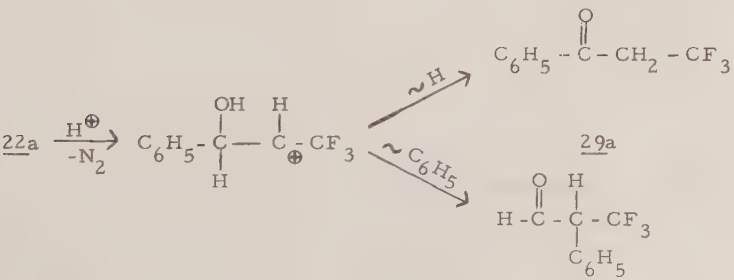
---

46) G. Bredig und W. Fraenkel, Z. Elektrochem. Angew. Physik. Chem. 11, 525 (1905).

konnten, wurden durch die im Bereich von 1700-1730 cm^{-1} auftretende Carbonyl-Absorptionsbande identifiziert. Diese ist durch den -I-Effekt der Trifluormethyl-Gruppe um 10 - 20 cm^{-1} hypsochrom verschoben (bezogen auf die unsubstituierten Ketone).

Im Kernresonanzspektrum beobachtet man zwei Signale für die Methylen-Protonen, wobei das Signal für die CH_2-Gruppe in α-Stellung zur Carbonyl-Gruppe nach tieferem Feld verschoben ist. Außerdem findet man noch ein Multiplett, das dem Methin-Proton zuzuordnen ist. Der Versuch, 22d zum ringerweiterten Keton umzulagern, führte allerdings nicht zum Erfolg. Es wurde in fast quantitativer Ausbeute das Ausgangsketon zurückgewonnen.

Bei der säurekatalysierten Zersetzung von 22a sollten gemäß [24] zwei Umlagerungsprodukte entstehen. Diese lassen sich im IR-Spektrum durch zwei unterschiedliche Carbonylbanden nachweisen, wobei die Aldehyd-Absorption bei 1740 cm^{-1} und die des Ketons bei 1690 cm^{-1} erscheint.



[24]

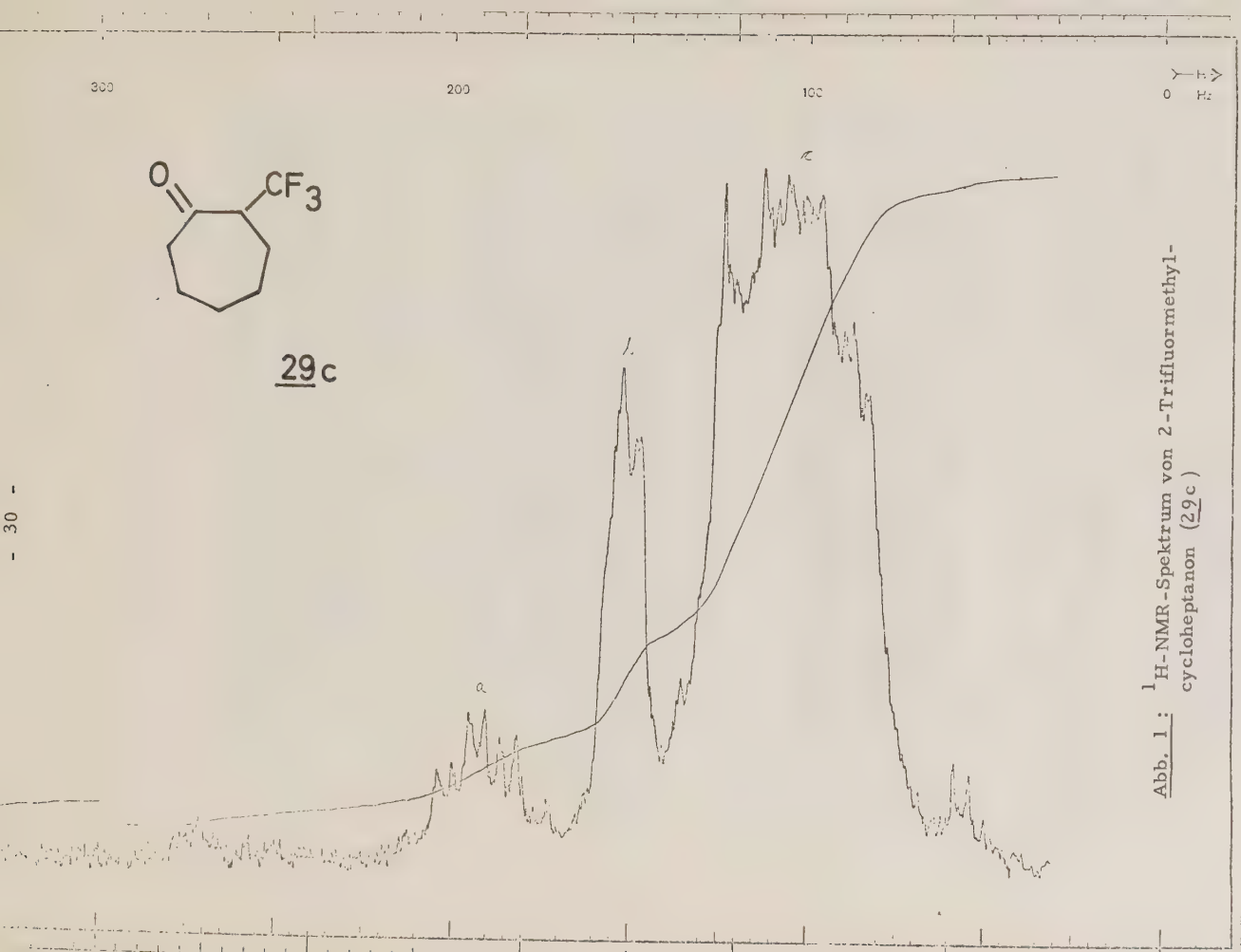
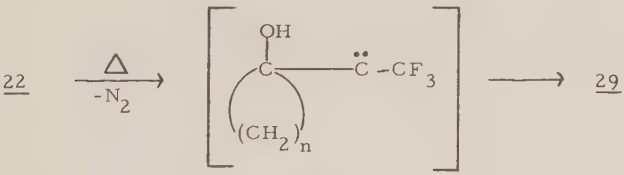


Abb. 1: ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-Trifluormethyl-cycloheptanon (29c)

d) Thermische Umlagerung

Die trifluormethyl-substituierten α-Diazo-ß-hydroxy-alkane (22) sind thermisch recht stabil. Erhitzt man beispielsweise die Verbindung 22c auf 145°C, so lagert sie sich unter Stickstoffentwicklung zum ringerweiterten Keton (29) um. Dieses Produkt ist identisch mit dem, das man auch bei der säurekatalysierten Umlagerung erhält, wie ein Vergleich der IR- und NMR-Spektren zeigt.

Dabei dürfte die thermische Umlagerung nach einem Mechanismus gemäß [25] ablaufen, bei dem sich eine intermediär gebildete Carben-Zwischenstufe (30) intramolekular stabilisiert.



[25]

e) Weitere Abwandlungsmöglichkeit von α-Diazo-ß-hydroxycarbonyl-Verbindungen

α-Diazo-ß-hydroxy-carbonyl-Verbindungen (25) lassen sich vielfältig abwandeln. Neben den Homologisierungsreaktionen können beispielsweise gemäß [26] Acetylencarbonsäure-ester (26) synthetisiert werden [47].

$$\underline{25} \xrightarrow{BF_3} R - C \equiv C - CO_2C_2H_5$$

$$\underline{26}$$

[26]

---

47) E. Wenkert und C.A. McPherson, Synth. Commun. 2, 331 (1972).

C Versuche mit 2,2,2-Trifluor-äthyl-isocyanid

1) Allgemeines

Seit der Entdeckung der Isonitrile durch Gautier [48] und Hofmann [49] hat dieses Gebiet zunehmendes Interesse gefunden [50].

Wie U. Schöllkopf und F. Gerhart [51] zeigen konnten, sind die α-Wasserstoffatome von Alkylisocyaniden wahrscheinlich wegen der positiven Teilladung auf dem Stickstoffatom gemäß [27] [52] relativ acid, so daß sie mit ausreichend starken Basen wie z. B. Butyllithium gegen Metall ausgetauscht werden können.

[27]

---

48) A. Gautier, Liebigs Ann. Chem. 142, 289 (1867).

49) A. W. Hofmann, Liebigs Ann. Chem. 144, 114 (1867).

50) I. Ugi, Isonitrile Chemistry, Academic Press, New York 1971.

51) U. Schöllkopf und F. Gerhart, Angew. Chem. 80, 842 (1968).

52) L. Pauling, The Nature of the Chemical Bond, 3rd ed., S. 270 Cornell University Press, New York (1960).

Die so erhaltenen α-metallierten Isocyanide eröffnen ein weites Feld präparativer Anwendung in organischen Synthesen [53]. Sie besitzen am metallierten Kohlenstoffatom ein nucleophiles und am Isocyan-Kohlenstoffatom ein elektrophiles Zentrum. Dadurch können die Addukte, die durch Addition an polare Mehrfachbindungen entstehen, zu Heterocyclen cyclisieren.

Bei der Addition α-metallierter Isocyanide an Carbonylverbindungen erhält man beispielsweise je nachdem, welche Reaktionsbedingungen man wählt, ß-Hydroxyisocyanide [54], Olefine [51] oder 2-Oxazoline [55].

Aus den ß-Hydroxyisocyaniden, die bei der Umsetzung von α-metallierten Isocyaniden mit cyclischen Ketonen entstehen, können 1-(1-Aminomethyl)cycloalkanole synthetisiert werden, die wiederum nach Tiffeneau-Demjanov zu ringerweiterten cyclischen Ketonen homologisiert werden können [56]. Analog zu diesen

---

53) U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 795 (1970).

54) W. A. Böll, F. Gerhart, A. Nürrenbach und U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 482 (1970).

55) F. Gerhart und U. Schöllkopf, Tetrahedron Letters 1968, 6231.

56) U. Schöllkopf und P. Böhme, Angew. Chem. 83, 490 (1971).

Arbeiten sollte es auch möglich sein, 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid zu metallieren und mit Carbonylverbindungen umzusetzen.

2. Darstellung von 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid

Zur Darstellung von 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid (32) geht man gemäß [28] von 2,2,2-Trifluoräthylaminhydrochlorid (15) aus, das man nach Jones [57] mit Ameisensäure/Natriumformiat zum N-Formyl-N-2,2,2-trifluoräthylamin (31) umsetzt. Daraus synthetisiert man 32, indem man die Methode von Böhme und Fuchs [58] anwendet, in 70% Ausbeute [59]. Da 32 eine leichtflüchtige, farblose Flüssigkeit (Kp. 68° C) ist, muß man das Verfahren von Böhme und Fuchs dahingehend ändern, daß man Tri-n-butylamin als Base und 1,2,4-Trichlorbenzol als Lösungsmittel verwendet.

---

57) R. G. Jones, J. Amer. Chem. Soc. 71, 644 (1949).

58) H. Böhme und G. Fuchs, Chem. Ber. 103, 2775 (1970).

59) Sergeev und Englin erhielten 32 in 50% Ausbeute nach der Phosgen-Methode [I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer und K. Offermann, Angew. Chem. 77, 492 (1965)]:
A. P. Sergeev und M. A. Englin, Zh. Org. Khim. 7, 1078 (1971).

$$\underline{15} \xrightarrow{HCOOH/HCOONa} CF_3\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CHO \xrightarrow{POCl_3} CF_3\text{-}CH_2\text{-}NC$$

$\underline{31}$ $\underline{32}$

[28]

Der Versuch, $\underline{32}$ analog zur Darstellung von Methyl-isocyanid [60] zu synthetisieren, hatte keinen Erfolg.

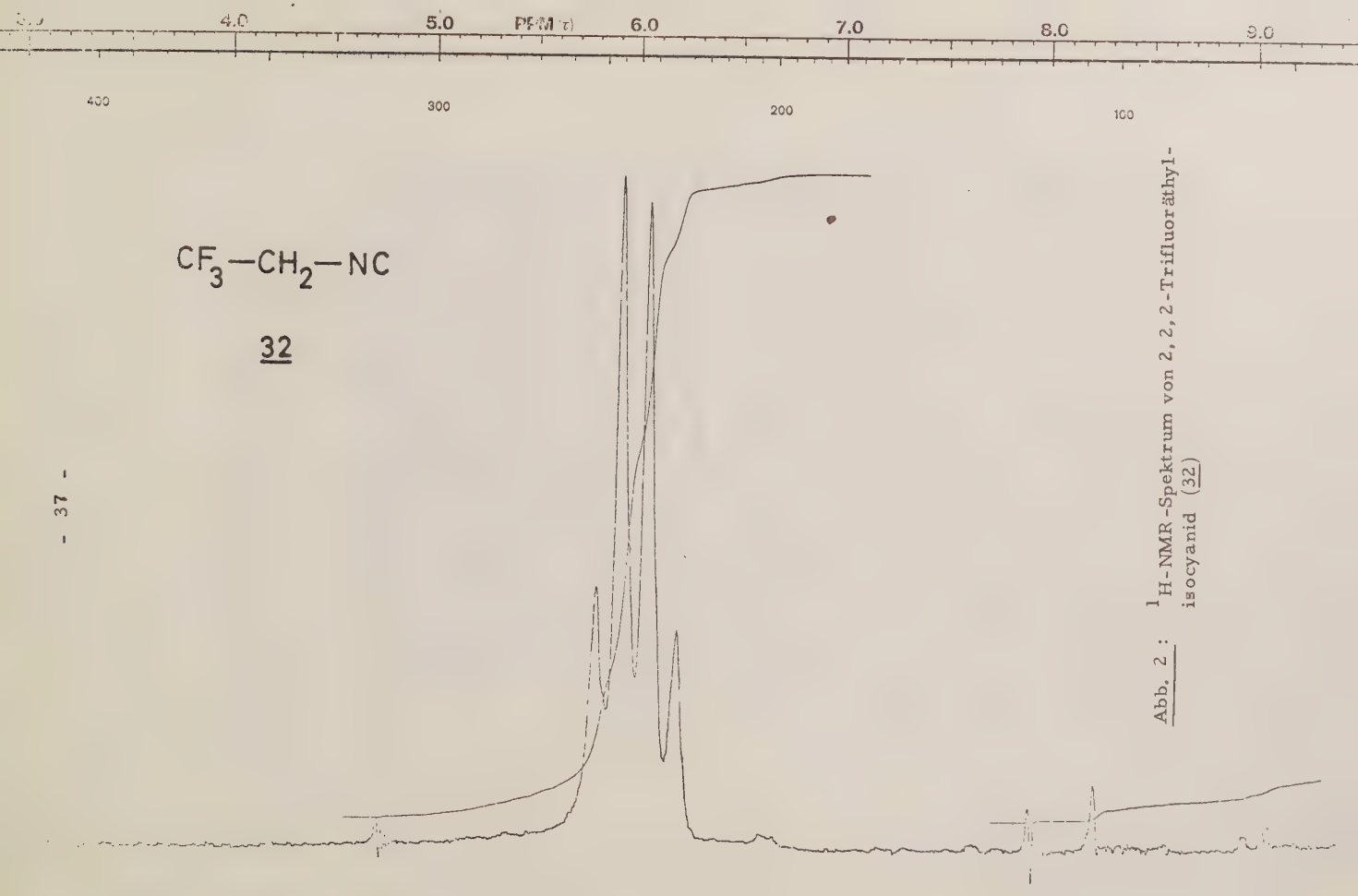
Strukturermittlung

Das 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid ($\underline{32}$) wurde durch IR- und NMR-Spektren sowie durch eine CH-Analyse charakterisiert. Im IR-Spektrum erscheint die NC-Valenzschwingung bei 2160 cm^{-1}.

Im NMR-Spektrum (Abb. 2) findet man ein Signal bei τ = 5,98 ppm (q) mit J = 8 Hz.

---

60) R. E. Schuster, J. E. Scott und J. Casanova, in Org. Synth. 46, 75 (1966).



CF_3-CH_2-NC

32

Abb. 2 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid (32)

3. Metallierung und Umsetzung mit Carbonylverbindungen

Analog zur Umsetzung von metalliertem Methylisocyanid mit Carbonylverbindungen [56] sollte sich auch 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid (32) mit Butyllithium metallieren lassen und mit Carbonylverbindungen reagieren. Um das zu prüfen, wurde 32 zunächst bei -60° C mit der äquimolaren Menge Butyllithium umgesetzt. Anschließend wurde die äquimolare Menge Cyclohexanon zugetropft. Nach der Aufarbeitung wurde eine dunkelfarbige ölige Flüssigkeit isoliert, die im IR-Spektrum keine Isonitril-Bande zeigte. Offensichtlich hatte sich 32 bereits bei der Metallierung zersetzt. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurde das "in situ"-Verfahren angewendet, indem man äquimolare Mengen 32 und Cyclohexanon bzw. Benzaldehyd bei -60°C vorlegte und dann die äquimolare Menge Butyllithium zutropfte. Doch auch bei diesen Versuchen konnten nur zähflüssige Substanzen isoliert werden, deren IR-Spektren keine Isonitril-Bande enthielten. In einem weiteren Versuch wurde dann Lithiumdiisopropylamid verwendet.
Aber auch hier zeigte sich kein Erfolg. Bei der Aufarbeitung konnte in der wäßrigen Phase Lithiumfluorid

nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, daß bei der Metallierung spontan ß-Eliminierung eintritt, bevor die Additionsreaktion einsetzen kann.

Schließlich gab man äquimolare Mengen von 32, Triäthylamin und Benzaldehyd zusammen und ließ bei Raumtemperatur mehrere Stunden rühren. Dabei trat jedoch keine Reaktion ein. Anschließend erhitzte man einige Zeit unter Rückfluß. Aber auch das führte nicht zum Erfolg. Offensichtlich war Triäthylamin eine zu schwache Base, um 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid (32) anionisieren zu können und so eine Addition an die Carbonylverbindung zu ermöglichen.

D Zusammenfassung

2,2,2-Trifluor-diazoäthan läßt sich "in situ" metallieren und kann an Carbonylverbindungen addiert werden, wobei α-Diazo-ß-hydroxy-alkane entstehen. Die Additionsprodukte werden durch IR- und NMR-Spektren nachgewiesen. Abfangversuche der metallierten Zwischenstufe mit Trimethyl-chlorsilan hatten keinen Erfolg.

Bei der säurekatalysierten wie auch bei der thermischen Zersetzung konnten die Umlagerungsprodukte IR- und NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Dabei entstanden aus den Addukten, die durch Umsetzung von 2,2,2-Trifluor-diazoäthan mit cyclischen Ketonen entstanden waren, ringerweiterte cyclische Ketone, die in α-Stellung eine Trifluormethyl-Gruppe tragen. Bei der Umlagerung des Benzaldehyd-Adduktes konnten zwei Produkte nachgewiesen werden, da sowohl Hydrid als auch Phenyl wandern kann.

Versuche, 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid zu metallieren und mit Carbonylverbindungen umzusetzen, führten zu keinem positiven Ergebnis. Offensichtlich ist die metallierte Zwischenstufe so instabil, daß spontan ß-Eliminierung eintritt, bevor sie sich an die Carbonylverbindung addieren kann.

EXPERIMENTELLER TEIL

A Allgemeines

Alle Versuche werden unter hochgereinigtem Stickstoff durchgeführt [61].

Alle Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung gereinigt und destilliert. Diejenigen, in denen metallorganische Umsetzungen vorgenommen werden sollten, wurden über Natrium absolutiert und vor Gebrauch über Lithium-aluminium-hydrid destilliert.

Man arbeitete mit Dreihalskolben geeigneter Größe, die mit Tropftrichter (Druckausgleich und gegebenenfalls Innenkühlung), Thermometer, Rührer (bzw. Rührmagnet) und Stickstoffleitung versehen waren. Als Kühlungsmittel diente Methanol/Trockeneis bzw. fl. Stickstoff.

n-Butyllithium in n-Pentan wurde nach der Vorschrift von Beel und Mitarbeitern [62] dargestellt. Die Gehaltsbestimmung der n-Pentan-Lösungen erfolgte

---

61) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. I/2, S. 321, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959.

62) J. A. Beel, W. G. Koch, G. E. Tomasi, D. E. Hermansen und P. Fleetwood, J. Org. Chem. 24, 2036 (1959).

durch einfache Säuretitration nach Gilman und Cartledge [63].

Die Kernresonanz-Spektren wurden mit einem Spektrometer A60 und NV14 bzw. HA100 der Firma Varian Associates, Palo Alto, California, U.S.A. aufgenommen.

Die Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan (TMS) als inneren Standard. Angaben über Aufspaltungen der Resonanzsignale (eingeklammerte Symbole hinter den angegebenen Werten) haben folgende Bedeutung :

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett.

Zur Aufnahme der Infrarot-Spektren diente ein Infrarot-Spektralphotometer IR 8 der Firma Beckman Instruments Inc., Fullerton, California, U.S.A.

---

63) H. Gilman und F. K. Cartledge, J. Organomet. Chem. 2, 447 (1964) ;
eine neue Methode findet man bei :
R. Griffin, R. A. Ellison und F. N. Kotsonis, J. Organomet. Chem. 36, 209 (1972).

Die Schmelzpunkte ermittelte man an einem Gerät nach Dr. Tottoli der Firma W. Büchi, Flawil, Schweiz.

Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Die Analysen führte das Mikroanalytische Laboratorium des Organisch-Chemischen Institutes der Universität Göttingen aus .

B Versuche mit 2,2,2-Trifluor-diazoäthan

1) Reaktionen von 2,2,2-Trifluor-diazoäthan

a) Umsetzung mit n-Butyllithium und Trimethylchlorsilan

Zu einer Lösung von 3,3 g (30 mmol) 2,2,2-Trifluordiazoäthan (16) und 3,2 g (30 mmol) Trimethylchlorsilan (19) in 100 ml Äther/50 ml Tetrahydrofuran (THF) tropft man unter Rühren bei -60°C 30 mmol einer vorgekühlten 1,6 M n-Butyllithium-Lösung in Hexan. Man läßt noch ca. 1/2 h bei dieser Temperatur weiterrühren.

Nach dem Aufwärmen auf Raumtemperatur werden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum (Badtemperatur 30° C) abgezogen. Den Rückstand nimmt man in 100 ml Petroläther (Kp. 40 - 50°C) auf, schüttelt die Suspension mit ca. 1 g Aktivkohle und filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum (Badtemperatur 20°C) bleibt eine dunkelgefärbte Substanz zurück, die im IR-Spektrum keine Diazo-Bande zeigt.

b) Umsetzung mit Lithium-diisopropylamid und Trimethylchlorsilan

Zu einer Lösung von 3,3 g (30 mmol) 2,2,2-Trifluor-diazoäthan (16) und 3,2 g (30 mmol) Trimethylchlorsilan (19) in 100 ml THF tropft man bei -60°C unter Rühren eine auf -60°C vorgekühlte Lösung von 30 mmol Lithium-diisopropylamid (hergestellt aus 18,8 ml 1,6 M n-Butyllithium (30 mmol) und 3,0 g (30 mmol) Diisopropylamin in 30 ml THF bei 0°C).

Nach dem Aufwärmen auf Raumtemperatur werden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum (Badtemperatur 30° C) abgezogen. Den Rückstand nimmt man in 100 ml Petroläther (Kp 40-50° C) auf, schüttelt die Suspension mit ca. 1 g Aktivkohle und filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum (Badtemperatur 20° C) bleibt eine dunkelgefärbte Substanz zurück, die im IR-Spektrum keine Diazo-Bande zeigte.

c) Umsetzung von Lithium-2,2,2-trifluor-diazo-äthan mit Carbonylverbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu einer Lösung von 3,3 g (30 mmol) 16 und 30 mmol der Carbonylverbindung in 100 ml Äther/50 ml THF tropft man bei -60°C unter Rühren 17 ml einer auf -60°C vorgekühlten 1,8 M n-Butyllithium-Lösung (30 mmol) in Pentan.

Man läßt noch ca. 10 min. bei dieser Temperatur weiterrühren und tropft dann eine auf -60°C vorgekühlte Lösung von 1,8 g (30 mmol) Eisessig in 20 ml THF zu. Unter Rühren läßt man auf Raumtemp. kommen, saugt vom ausgefallenen Lithiumacetat ab, wäscht das Salz zweimal mit je 20 ml Äther und vereinigt die Waschlösungen mit dem Filtrat. Diese Lösung filtriert man über 30 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III), wobei man mit 20 ml Äther nachwäscht. Das Eluat wird am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvak. (Badtemp. 30°) weitgehend eingeengt und anschließend Lösungsmittelreste und eventuell vorhandene Ausgangsverbindungen im Ölpumpenvak. bei gleicher Temperatur abgezogen.

2-Diazo-3,3,3-trifluor-1-phenyl-1-propanol (22a) :

Eingesetzt wurden 3,2 g (30 mmol) Benzaldehyd.
Als Rückstand blieben 3,8 g rohes 22a .

Ausbeute 50% ; Verunreinigung durch Benzaldehyd.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : τ = 2,62 (d, C_6H_5) ;
τ = 7,57 (s, OH, D_2O austauschbar) .

IR (Film) : ν = 3400 (OH), 2100 (N_2), 1100 (C-F) cm^{-1}.

1-(1-Diazo-2,2,2-trifluoräthyl)-1-cyclopentanol (22b) :

Eingesetzt wurden 2,5 g (30 mmol) Cyclopentanon.
Als Rückstand blieben 2,6 g rohes 22b

Ausbeute nach IR-Spektrum ca. 60% ;

Verunreinigung durch Cyclopentanon .

IR (Film) : ν = 3400 (OH), 2110 (N_2),
1100 (C-F) cm^{-1}.

1-(1-Diazo-2,2,2-trifluoräthyl)-1-cyclohexanol (22c)

Eingesetzt wurden 2,9 g (30 mmol) Cyclohexanon. Als Rückstand blieben 2,9 g rohes 22c .

Ausbeute nach NMR 60% ; Verunreinigung durch Cyclohexanon.

^{1}H-NMR (CCl_4) : τ = 7,40 (s, OH, D_2O austauschbar) ;
τ = 8,45 (m, CH_2) .

IR(Film) : ν = 3420 (OH), 2100 (N_2), 1110 (C-F)cm^{-1}.

1-(1-Diazo-2,2,2-trifluoräthyl)-1-cycloheptanol (22d) :

Eingesetzt wurden 3,4 g (30 mmol) Cycloheptanon.

Als Rückstand blieben 6,2 g rohes 22d.

Ausbeute nach IR-Spektrum 50% ;

Verunreinigung durch Cycloheptanon.

IR (Film) : ν = 3450 (OH), 2110 (N_2),
1100 (C-F) cm^{-1}.

d) Umsetzung mit n-Butyllithium und Östron-monomethyläther

Zu einer Lösung von 1,63 g (15 mmol) 16 und 1,42 g (5 mmol) Östron-monomethyläther (24) in 100 ml Äther/50 ml THF wird bei -60°C unter Rühren 9,4 ml einer auf -60°C vorgekühlten 1,6 M n-Butyllithium-Lösung (15 mmol) in n-Pentan zugetropft.

Man läßt noch eine Stunde bei dieser Temperatur weiterrühren und tropft dann eine auf -60°C vorgekühlte Lösung von 1 g (15 mmol) Eisessig in 20 ml THF zu. Anschließend läßt man unter Rühren auf Raumtemperatur kommen und zieht die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvak. (Badtemp. 30° C) ab. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Man gewann in fast quantitativer Ausbeute den Östron-monomethyläther (24) zurück.

2) Homologisierung der α-Diazo-ß-hydroxy-cycloalkane

a) Säurekatalysierte Zersetzung der α-Diazo-ß-hydroxy-cycloalkane

Allgemeine Arbeitsvorschrift

In die Lösung der nach 1c) dargestellten Verbindungen (22) in 100 ml Pentan leitet man trockenen Chlorwasserstoff ein. Die rötliche Lösung ist nach 15 min. entfärbt, wobei der Stickstoff quantitativ abgespalten ist (Gasbürette). Lösungsmittel und HCl werden am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvak. (Badtemp. 60°C) entfernt und der Rückstand fraktioniert.

2-Phenyl-3,3,3-trifluor-propanal und 2,2,2-Trifluoräthyl-phenyl-keton (29 a) :

Die Destillation ergab 1,7 g 29a (Isomerengemisch 60 : 40)

Ausbeute nach NMR ca. 50%

IR (Film) : ν = 1690 (CO, Keton), 1740 (CO, Aldehyd) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : τ = 1,20 (t, CH), τ = 2,73 (m, C_6H_5),
τ = 5,0 - 6,6 (m, CH_2, CH).

2-Trifluormethyl-cyclohexanon (29 b) :

Die Destillation ergab 1,2 g (50%) 29 b mit Sdp. 70°C/ 10 Torr.

IR (Film) : ν = 1725 (CO) cm^{-1}.

^{1}H-NMR (CCl_4) : τ = 7,01 (m, CH), τ = 7,69 (m, CH_2), τ = 8,08 (m, CH_2).

$C_7H_9F_3O$ (166,144) Ber. C 50,61 H 5,46
Gef. C 52,66 H 5,84

(Fehler : 3,9%)

2-Trifluormethyl-cycloheptanon (29c) :

Die Destillation ergab 1,3 g (52%) 29c mit Sdp. 28 - 30° C/0,05 Torr.

IR (Film) : ν = 1715 (CO) cm^{-1}.

^{1}H-NMR (CCl_4) : τ = 6,80 (m, CH), τ = 7,48 (d, CH_2), τ = 8,26 (m, CH_2).

$C_8H_{11}F_3O$ (180,171) Ber. C 53,33 H 6,15
Gef. C 54,12 H 6,28

(Fehler : 1,1%)

Säurekatalysierte Zersetzung von 22d :

Bei der Destillation erhielt man fast quantitativ Cyclohexanon zurück.

b) Thermische Zersetzung von 22c :

Man erhitzt das nach 1c) dargestellte 22c im Ölbad auf 145°C, wobei Stickstoff quantitativ abgespalten wird (Gasbürette). Anschließend fraktioniert man das 2-Trifluormethyl-cycloheptanon (29c) im Ölpumpenvak.

Die Destillation ergab 1,5 g (60%) 29c mit Sdp. 26 - 28°C/0,05 Torr.

IR (Film) : ν = 1725 (CO) cm^{-1}.

^{1}H-NMR (CCl_4) : τ = 6,85 (m, CH), τ = 7,44 (d, CH_2), τ = 8,18 (m, CH_2).

C Versuche mit 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid

1) 2,2,2-Trifluoräthyl-isocyanid (32) [64]

Man löst 25,4 g (0,2 Mol) N-Formyl-N-2,2,2-trifluoäthylamin (31) und 92,8 g (0,5 Mol) Tri-n-butylamin in 200 ml 1,2,4-Trichlorbenzol. Dazu tropft man unter kräftigem Rühren vorsichtig 30,6 g (0,2 Mol) Phosphoroxidchlorid unter Kühlung mit Eiswasser und läßt noch eine Stunde weiterrühren. Anschließend gibt man vorsichtig eine Lösung von 40 g Natriumcarbonat in 160 ml Wasser und verdünnt mit Wasser, bis sich der Niederschlag wieder löst. Man trennt die organische Phase ab und trocknet sie über Kaliumcarbonat. Anschließend wird das 2,2,2-Trifluoräthylisocyanid (32) im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und in einer Kühlfalle (Methanol/Trockeneis) kondensiert. Man erhielt 15,1 g (70%) 32 mit Sdp. 68° C/760 Torr.

IR (Film): ν = 2160 (NC) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 5,98 (q, J = 8 Hz, CH_2).

$C_3H_2F_3N$ (109,1)	Ber.	C 33,04	H 1,85
	Gef.	C 33,40	H 2,01

---

64) Modifizierte Vorschrift von H. Böhme und G. Fuchs, Chem. Ber. 103, 2775 (1970).

2) Umsetzung mit Carbonylverbindungen

a) Umsetzung mit n-Butyllithium und Cyclohexanon

Zu einer Lösung von 3,3 g (30 mmol) 32 und 2,94 g (30 mmol) Cyclohexanon in 100 ml THF tropft man unter Rühren bei -60°C 21,4 ml (30 mmol) einer auf -60°C vorgekühlten Lösung von 1,4 M n-Butyllithium in Pentan. Anschließend tropft man bei -60°C 1,8 g (30 mmol) Eisessig in 10 ml THF zu.

Man gießt in 300 ml Eiswasser, extrahiert mit 3 x 100 ml Äther, trocknet die ätherische Lösung über Magnesiumsulfat und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum ab. Zurück bleibt eine dunkelgefärbte ölige Flüssigkeit, die im IR-Spektrum keine Isonitril-Bande mehr zeigte.

b) Umsetzung mit n-Butyllithium und Benzaldehyd

Zu einer Lösung von 3,3 g (30 mmol) 32 und 3,2 g (30 mmol) Benzaldehyd in 100 ml THF tropft man unter Rühren bei -60°C 21,4 ml (30 mmol) einer auf -60°C vorgekühlten Lösung von 1,4 M n-Butyllithium in Pentan.

Anschließend tropft man bei -60° C 1,8 g (30 mmol)

Eisessig in 10 ml THF zu. Man gießt in 300 ml Eiswasser, extrahiert mit 3 x 100 ml Äther, trocknet die ätherische Lösung über Magnesiumsulfat und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum ab. Zurück bleibt eine dunkelgefärbte ölige Flüssigkeit, die im IR-Spektrum keine Isonitril-Bande mehr zeigte.

c) Umsetzung mit Lithium-diisopropylamid und Benzaldehyd

Zu einer Lösung von 3,3 g (30 mmol) 32 und 3,2 g (30 mmol) Benzaldehyd in 100 ml THF tropft man unter Rühren bei -60°C eine auf -60°C vorgekühlte Lösung von 30 mMol Lithium-diisopropylamid (hergestellt aus 21,4 ml 1,4 M n-Butyllithium (30 mmol) und 3,0 g (30 mmol) Diisopropylamin in 30 ml THF bei 0°C).

Anschließend tropft man bei -60°C 1,8 g (30 mmol) Eisessig in 10 ml THF zu. Man gießt in 300 ml Eiswasser, extrahiert mit 3 x 100 ml Äther, trocknet die ätherische Lösung über Magnesiumsulfat und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Wasser-

strahlvakuum ab. Zurück bleibt eine dunkelgefärbte ölige Flüssigkeit, die im IR-Spektrum keine Isonitril-Bande mehr zeigte.

d) Umsetzung mit Triäthylamin und Benzaldehyd

Zu einer Lösung von 1,1 g (10 mmol) 32 in 10 ml Methylenchlorid fügt man 1,0 g (10 mmol) Triäthylamin und 1,1 g (10 mmol) Benzaldehyd hinzu und läßt fünf Stunden bei Raumtemperatur rühren. Es tritt keine Reaktion ein, denn im IR-Spektrum zeigt sich keine Veränderung.

Lebenslauf

Am 18. Oktober 1943 wurde ich als zweiter Sohn des Oberstudienrats Peter Thoms und seiner Ehefrau, der Studienassessorin Gertrud geb. Buthmann, in Lübeck geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich dort die Volksschule. Nach bestandener Aufnahmeprüfung wurde ich in das "Katharineum", das humanistische Gymnasium in Lübeck, aufgenommen, an dem ich 1964 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1964 nahm ich an der Universität Göttingen das Studium der Chemie auf. Im August 1967 mußte ich wegen einer Erkrankung mein Studium für ein Jahr unterbrechen. Im April 1970 bestand ich in Göttingen die Diplomchemiker-Vorprüfung. Anschließend fertigte ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf meine Diplomarbeit an und bestand im Oktober 1971 das Diplomchemiker-Hauptexamen. Seither arbeite ich — wiederum unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf — an meiner Doktorarbeit.

Ich besitze die deutsche Staatsbürgerschaft.